PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07D 403/06, 403/04, 239/96, 243/14, A61K 31/505

A1

WO 95/15963 (11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

15. Juni 1995 (15.06.95)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP94/03980

(22) Internationales Anmeldedatum:

30. November 1994 (30.11.94)

(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(30) Prioritätsdaten:

P 43 41 665.9

7. December 1993 (07.12.93) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK-TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLINGE, Dagmar [DE/DE]; Brückenkopfstrasse 15, D-69120 Heidelberg (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE). RASCHACK, Manfred [DE/DE]; Donnersbergstrasse 7, D-67256 Weisenheim (DE). WERNET, Wolfgang [DE/DE]; Burgweg 115, D-67454 Hassloch (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

- (54) Title: BICYCLENE DERIVATIVES, THEIR PRODUCTION AND USE
- (54) Bezeichnung: BICYCLEN-DERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

(57) Abstract

The description relates to bicyclene derivatives of formula (I) in which A, B, D, E, G, K, L, R¹, R², Z¹ and Z² have the meanings given in the description, and their production. These compounds are suitable for treating diseases.

(57) Zusammenfassung

Es werden Bicyclen-Derivate der Formel (I), worin A, B, D, E, G, K, L, R¹, R², Z¹ und Z² die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.

$$\begin{array}{c|c}
Z^{1} & O & L & -R^{1} \\
R^{1} & O & & & \\
\downarrow D & K & O & & \\
Z^{2} & K & O & & \\
\downarrow R^{2} & & & & \\
\end{array}$$
(I)

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

MW Male	
5 mm 5 m	iWI
NE Nige	s
NL Nied	lerlande
NO Norv	wegen
NZ Neus	seeland
PL Pole	n e
PT Ports	ngal
RO Rum	dinica
RU Russ	ische Föderation
SD Suda	ın
orea SE Schw	weden
SI Slow	venien
SK Slow	valkei
SN Sene	-gal
TD Tach	pad.
TG Togo	5
TJ Teds	schikistan
TT Tries	idad und Tobago
UA Ukra	ine
IIQ Vee	rinigte Staaten von Amerika
US 191	=
	ekistan
31	SI Slow SK Slow SN Sene TD Tscb TG Togg TJ Tsds TT Trin UA Ukm US Vere

Bicyclen-Derivate, ihre Herstellung und Verwendung

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Bicyclen-Derivate, deren Herstellung und Verwendung in der Therapie.

Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das 10 von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird. Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vasokonstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es

- 15 ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988).
- 20 Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, wurden erhöhte Plasmaspiegel von Endothelin gefunden bei Patienten mit Hypertonie, akutem Myokardinfarkt, pulmonärer
- 25 Hypertonie, Raynaud-Syndrom, Atherosklerose und in den Atemwegen von Asthmatikern (Japan J. Hypertension, 12, 79 (1989), J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990)).
- 30 Demnach sollten Substanzen, die spezifisch die Bindung von Endothelin an den Rezeptor inhibieren, auch die obengenannten verschiedenen physiologischen Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.
- 35 Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Bicyclen-Derivate gute Endothelin-antagonistische Aktivität besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind Bicyclen-Derivate der Formel I

10

5

worin

2 der Reste A, B, D, E CH-Gruppen und die 2 anderen Reste CH-Gruppen oder Stickstoffatome bedeuten,

15

ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine C_{1-6} -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls am aromatischen Rest durch C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Halogen, CF_3 , NO_2 oder CN substituierte Phenyl-, Phenyl- C_{1-4} -alkylen-, Naphthyl-, Naphthyl- C_{1-6} -alkylen-Gruppe, eine C_{2-6} -Alkenyl- oder C_{2-6} -Alkinylgruppe, eine C_{3-7} -Cyclo-alkylgruppe oder eine der Gruppen-NHR 4 , $-NR^4_2$, $-OR^4$, $-SO_2NHR^4$, $-SO_2NR^4_2$, $-COR^4$ oder $-CO_2R^4$ (mit R^4 in der Bedeutung von C_{1-4} -Alkyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-4} -alkylen, Naphthyl oder

25

20

- ${\bf Z}^2$ eine der für ${\bf Z}^1$ angegebenen Bedeutungen besitzt, jedoch kein Wasserstoffatom ist, oder
- Z^1 und Z^2 zusammen mit B und D auch einen der Reste

30

35

45

$$Z^3$$
 oder Z^3 M^-D

Naphthyl- C_{1-4} -alkylen) ist,

(worin Z^3 eine der für Z^1 angegebenen Bedeutungen besitzt und M eine CH_2 - oder NH-Gruppe ist) bedeuten,

eine direkte Bindung oder die Gruppe CH-K darstellt (mit K in der Bedeutung von Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, einer gegebenenfalls im Arylteil durch C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Halogen, CF_3 , NO_2 oder CN substituierten Phenyl-, Benzyl-, Naphthyl- oder Naphthylmethylen-Gruppe),

K eine Alkylen- oder Alkenylgruppe mit jeweils bis zu 6 C-Atomen oder die Gruppe

ist,

L eine Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylengruppe mit jeweils bis zu 6 C-Atomen oder eine der Gruppen

(mit R^3 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer C_{1-4} -Alkyl-, Benzyl- oder Naphthylmethylengruppe),

(mit Q in der Bedeutung von C_1 - C_6 -Alkyl, Aryl oder CH_2 - R^7 , worin R^7 Phenyl oder Heteroarylrest bedeutet) oder

$$CH_2 \longrightarrow R^7$$

25

 R^1 eine $-CO_2R^4$ -Gruppe (mit R^4 in der Bedeutung von Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder Benzyl), $-CONR^4_2$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-SO_3R^4$, $-PO_3R^4_2$ oder einen Tetrazolrest und

30 R² die Gruppe

(mit R^5 und R^6 in der Bedeutung von Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, -OR⁴ oder -SR⁴) oder einen Heteroarylrest

darstellen, sowie gegebenenfalls deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

40 Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, in denen einer oder mehrere der Molekülbestandteile A, B, D, E, G, K, L, R^1 , R^2 , Z^1 und Z^2 folgende Bedeutungen besitzen:

-CH₂- oder eine direkte Bindung zwischen N und CO G

K -CH₂-

5

10 — CH — CH₂ — oder



15 \mathbb{R}^1 -COOH

20
$$R^2$$
 $(R^3 = H, C_{1-3}-Alky1, -CHO, -COO-C_{1-3}-Alky1), R^3$

25

30

 Z^1

 C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkinyl, -NH-CO- C_{2-5} -Alkyl

 \mathbf{Z}^{2} Wasserstoff

und \mathbf{Z}^2 ein mit B und D verbundener Rest 35 Z¹



der durch einen der für Z1 bevorzugt genannten Reste 40 substituiert ist.

Die Verbindungen der Formel I werden - falls E ein Stickstoffatom bedeutet - auf folgendem Reaktionsweg erhalten:

Durch Umsetzung eines substituierten Aminocarbonsäurederivats 45 der Formel II mit einem Amin der Formel III wird zunächst IV

erhalten. Ringschluß mit einem aktivierten Derivat der Kohlensäure ergibt die Verbindungen der Formel V. Alkylierung des Amid-

stickstoffs führt zu den Verbindungen der Formel I. Die für die Durchführung der einzelnen Reaktionsschritte gegebenenfalls intermediär erforderlichen Schutzgruppen werden nach allgemein bekannten Methoden eingeführt und wieder abgespalten.

5

10
$$\frac{Z^{1}}{D_{N}^{2}}$$
 $\frac{OH}{NH_{2}}$ $+ H_{2}N - L - R^{1}$ $\frac{Z^{1}}{D_{N}^{2}}$ $\frac{N}{NH_{2}}$ $\frac{II}{D_{N}^{2}}$ $\frac{III}{NH_{2}}$ $\frac{IV}{D_{N}^{2}}$ $\frac{CO(Hal)_{2}}{D_{N}^{2}}$ $\frac{Z^{1}}{N}$ $\frac{O}{N}$ $\frac{CO(Hal)_{2}}{N}$ $\frac{Z^{1}}{N}$ $\frac{O}{N}$ $\frac{I}{N}$ $\frac{$

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden - falls E Alkylen oder substituiertes Alkylen bedeutet - auf folgendem Weg erhalten:

V

Die Carbonsäurederivate der Formel IV werden durch Umsetzung mit 30 einem aktivierten Halogencarbonsäurederivat der Formel VI zum N-Acylderivat VII umgesetzt. Als aktivierte Halogencarbonsäurederivate werden vorzugsweise die entsprechenden Säurehalogenide verwendet. Anschließend wird unter Abspaltung von Halogenwasserstoff zu VIII cyclisiert. Substitution am Amidstickstoff führt zu 35 den Verbindungen der Formel I. Die für die Durchführung der einzelnen Reaktionsschritte intermediär erforderlichen Schutzgruppen werden nach allgemein bekannten Methoden eingeführt und wieder abgespalten.

5
$$Z^{1}$$

No product of the second second

20

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonaler Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, akutem Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie und Cyclosporin-induziertem Nierenversagen, bzw. Hypertonie.

30

Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

Rezeptorbindungsstudien

35

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET_A -Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen und Meerschweinchen-Kleinhirnmembranen mit > 60 % ET_B - im Vergleich zu ET_A -Rezeptoren eingesetzt.

40 Membranpräparation

Die ET_A-Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in F_{12} -Medium mit 10 % fötalem Kälberserum, 1 % Glutamin, 100 E/ml Penicillin und 0,2 % Streptomycin (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA) ver- mehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit F_{12} -Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei

300 x g gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10 % Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10⁷-Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Membranen wurden bei 20.000 x g 5 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

Meerschweinchenkleinhirne wurden im Potter-Elvejhem-Homogenisator homogenisiert und durch differentielle Zentrifugation 10 min bei 1.000 x g und wiederholte Zentrifugation des Überstandes 10 min bei 20.000 x g gewonnen.

Bindungstests

- 15 Für den ET_A und ET_B -Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM MnCl₂, 40 µg/ml Bacitracin und 0,2 % BSA) in einer Konzentration von 50 µg Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM [125J]- ET_1 (ET_A -Rezeptortest) oder 25 pM [125J]- RZ_3 (ET_B -Rezeptortest) in
- 20 Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10-7 M ET₁ bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit
- 25 eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Die Bestimmung der K_i -Werte erfolgte über nichtlineare 30 Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND.

Funktionelles in vitro-Testsystem für die Suche nach Endothelinrezeptor (Subtyp A)-Antagonisten

- 35 Dieses Testsystem ist ein funktioneller, auf Zellen basierender Test für Endothelinrezeptoren. Bestimmte Zellen zeigen, wenn sie mit Endothelin 1 (ET1) stimuliert werden, einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Dieser Anstieg kann in intakten Zellen, die mit Calcium-sensitiven Farbstoffen beladen 40 wurden, gemessen werden.
 - Aus Ratten isolierte 1-Fibroblasten, bei denen ein endogener Endothelinrezeptor vom A-Subtyp nachgewiesen wurde, wurden mit dem Fluoreszenzfarbstoff Fura 2-an wie folgt beladen: Nach
- 45 Trypsinierung wurden die Zellen in Puffer A (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,5 mM MgCl $_2$, 1 mM CaCl $_2$, 25 mM HEPES, 10 mM Glucose, pH 7,4) bis zu einer Dichte von 2 x $10^6/\text{ml}$ resuspendiert und in

30 min bei 37°C im Dunkeln mit Fura 2-am (2 μM), Pluronics F-127 (0,04 %) und DMSO (0,2 %) inkubiert. Danach wurden die Zellen zweimal mit Puffer A gewaschen und zu 2 x 106/ml resuspendiert.

5 Das Fluoreszenzsignal von 2 x 10⁵ Zellen pro ml bei Ex/Em 380/510 wurde bei 30°C kontinuierlich registriert. Zu den Zellen wurden die Testsubstanzen und nach einer Inkubationszeit von 3 min ET1 wurde die maximale Änderung der Fluoreszenz bestimmt. Die Antwort der Zellen auf ET1 ohne vorherige Zugabe einer Testsubstanz
10 diente als Kontrolle und wurde gleich 100 % gesetzt.

Testung der ET-Antagonisten in vivo

Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital 15 narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 $\mu g/kg$ ET1 zu 20 einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

Den Testtieren wurde 5 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen 25 Eigenschaften wurde der Blutdruckanstieg in den Testtieren mit dem in den Kontrolltieren verglichen.

Endothelin-1 induzierter "sudden death" an Mäusen

- 30 Das Testprinzip besteht in der Hemmung des durch Endothelin verursachten plötzlichen Herztodes der Maus, der wahrscheinlich durch Verengung der Herzkranzgefäße bedingt ist, durch Vorbehandlung mit Endothelin-Rezeptorantagonisten. Nach intravenöser Injektion von 10 nmol/kg Endothelin im Volumen von 5 ml/kg
- 35 Körpergewicht kommt es innerhalb weniger Minuten zum Tod der Tiere.

Die letale Endothelin-1 Dosis wird jeweils an einem kleinen Tierkollektiv überprüft. Wird die Prüfsubstanz intravenös appliziert,

- 40 erfolgt meist 5 min danach die im Referenzkollektiv letale Endothelin-1 Injektion. Bei anderen Applikationsarten verlängern sich die Vorgabezeiten, gegebenenfalls bis zu mehreren Stunden.
- Die Überlebensrate wird dokumentiert und effektive Dosen, die 45 50 % der Tiere 24 h oder länger gegen den Endothelin-Herztod schützen (ED 50) werden ermittelt.

Funktioneller Gefäßtest für Endothelin-Rezeptorantagonisten

An Aortensegmenten des Kaninchens wird nach einer Vorspannung von 2 g und einer Relaxationszeit von 1 h in Krebs-Henseleitlösung 5 bei 37°C und einem pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 zunächst eine K*-Kontraktur ausgelöst. Nach Auswaschen wird eine Endothelin-Dosiswirkungskurve bis zum Maximum erstellt.

Potentielle Endothelin-Antagonisten werden an anderen Präparaten

10 des gleichen Gefäßes 15 min vor Beginn der Endothelin-Dosiswirkungskurve appliziert. Die Effekte des Endothelins werden in %
der K+-Kontraktur berechnet. Bei wirksamen Endothelin-Antagonisten
kommt es zur Rechtsverschiebung der Endothelin-Dosiswirkungskurve.

15

Die neuen Verbindungen können saure oder basische Gruppen besitzen und daher in Form von Salzen vorliegen.

Als physiologisch verträgliche Säuren kommen zur Salzbildung ins20 besondere in Betracht: Salzsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Malonsäure,
Salicylsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure, Äpfelsäure, Methansulfonsäure, Milchsäure, Gluconsäure,
Glucuronsäure, Amidosulfonsäure, Benzoesäure, Weinsäure.

25

Als Basen eignen sich beispielsweise Alkali- und Erdalkalimetallhydroxide.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral 30 oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperotoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten 35 sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

- 40 Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit
- **45** den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließreguliermitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln,

10

Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

Beispiel 1

a) 5-Iod-Isatosäureanhydrid

10

15

10 g (0,038 mmol) 5-Iod-anthranilsäure wurden in 180 ml THF gelöst und 3,76 g (0,0127 mol) Bis-(trichlormethylcarbonat), gelöst in 20 ml THF, zugegeben. Man ließ noch 1 h bei Raumtemperatur und 2 h bei 50°C rühren. Nach Abkühlen wurde der Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Man erhielt 7,8 g (71 %) 5-Iod-isatosäureanhydrid als weiße Kristalle.

b) 2-Amino-5-iodbenzoesäure-(2-carboxylmethylethyl)-amid

7,28 g (25,2 mmol) 5-Iod-isatosäureanhydrid und 3,52 g (25,2 mmol) β -Alaninmethylester-hydrochlorid wurden in 60 ml DMF vorgelegt und 6,12 g (60,5 mmol) Triethylamin zugetropft. Die Mischung wurde 4 h auf 50°C erhitzt, abgekühlt und auf

eine Mischung von 15 ml 2N NaOH mit Eis gegeben. Die wäßrige Phase wurde mit Essigester extrahiert, getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Man erhielt 6,6 g eines gelben Öls, das über Kieselgel mit Essigester/n-Heptan (1:1) chromatographisch gereinigt wurde.

- Man erhielt 4,6 g (52 %) 2-Amino-5-iodbenzoesäure-(2-carboxy-methylethyl)amid mit einem R_F -Wert von 0,40 (Essigester/n-Heptan, 2:1).
 - c) 6-Iod-3-(2-Carboxymethylethyl)-chinazolin-2,4-dion

35

40

4,6 g 2-Amino-5-iodbenzoesäure-(2-carboxymethylethyl)-amid wurden mit 2,66 g (26,3 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan vorgelegt und unter Stickstoff 1,21 g (4,1 mmol) Bis-(trichlormethyl)-carbonat, gelöst in 15 ml Dichlormethan, zugetropft. Die Mischung wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt und nach Abkühlen auf Eiswasser gegeben. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert, getrocknet und eingeengt.

Man erhielt 3,64 g (74 %) 6-Iod-3-(2-carboxymethylethyl)-chinazolin-2,4-dion [R_F 0,52 (Essigester/n-Heptan, 2:1)] als

45 gelblichen Feststoff.

11

d) 6-Iod-3-(2-carboxymethylethyl)-1-[3-(N-t-butylcarbamoyl)-indolylmethyl]-chinazolin-2,4-dion

2.6 g (7 mmol) 6-Iod-3-(2-carboxymethylethyl)-chinazolin-2,4-dion und 1,95 g (14,1 mmol) Kaliumcarbonat wurden in Aceton suspendiert. Zu dieser Mischung gab man 3,05 g (9,8 mmol) N-t-Butylcarbamoyl-3-indolylmethylbromid, in 20 ml Aceton gelöst, und rührte 5 h bei Raumtemperatur. Danach wurde das Solvens im Vakuum abgezogen, und der Rückstand in 50 ml Phosphatpuffer (pH 7) und 150 ml Essigester aufgenommen. Das Produkt wurde mit Essigester extrahiert, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 5,9 g dunkles Öl, das

und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 5,9 g dunkles Öl, das über Kieselgel mit Essigester/n-Heptan (Verhältnis 1:4) als Eluent chromatographiert wurde.

Man erhielt 1,9 g (45 %) 6-Iod-3-(2-carbon mothylothyl)-1-

Man erhielt 1,9 g (45 %) 6-Iod-3-(2-carboxymethylethyl)-1- [3-(N-t-butylcarbamoyl)-indolylmethyl]-chinazolin-2,4-dion, R_F 0,18 (Essigester/n-Heptan, 1:4).

e) 6-(Pent-1-enyl)-3-(2-carboxymethylethyl)-1-[3-(N-t-butyl-20 carbamoyl)-indolylmethyl]-chinazolin-2,4-dion

1,09 g (1,8 mmol) 6-Iod-3-(2-carboxymethylethyl)-1-[3-(N-t-butylcarbamoyl)-indolylmethyl]-chinazolin-2,4-dion und 0,75 g (5m4 mmol) Kaliumcarbonat wurden in 15 ml DMF vor-

gelegt und 0,63 g (9,0 mmol) 1-Penten, 0,58 g (1,8 mmol)
Tetrabutylammoniumbromid und 10 mg Palladiumacetat zugegeben.
Die Mischung wurde 48 g bei Raumtemperatur gerührt und danach
im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel
chromatographiert, Eluent Dichlormethan (2 % Methanol).

Man erhielt 0,69 g (70 %) Produkt, R_F 0,12 (Dichlormethan + 2 % Methanol).

f) 6-(Pent-1-enyl)-3-(2-carboxymethylethyl)-1-(3-indolylmethyl)-chinazolin-2,4-dion

. 35

0,53 g des gemäß e) erhaltenen Produkts wurden in 5 ml Dichlormethan gelöst, 1,13 g (9,9 mol) Trifluoressigsäure zugegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt.

Man erhielt 0,45 g Rohprodukt, das ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

```
g) 6-Pent-1-enyl)-3-(2-carboxylethyl)-1-(3-indolylmethyl)-
chinazolin-2,4-dion
```

- 0,45 g des gemäß f) erhaltenen Rohprodukts wurden in 10 ml

 THF gelöst und 0,03 mg (1,25 mmol) Lithiumhydroxid, in 2 ml
 Wasser gelöst, zugegeben und bei Raumtemperatur 16 h gerührt.

 Das Solvens wurde im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit
 Essigester und Wasser aufgenommen; die wäßrige Phase mit
 Ammoniak-Lösung auf pH 9 gebracht und mit Essigester extra-
- hiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeengt.
 Man erhielt 0,37 g Rohprodukt.
 Nach HPLC (reversed-phase-Material, Acetonitril/Wasser)
 erhielt man 0,12 g (0,28 mmol) 6-(Pent-1-enyl)-3-(2-carboxy-

ethyl)-1-(3-indolylmethyl)-chinazolin-2,4-dion.

Analog Beispiel 1 wurden hergestellt:

6-[E-(3-Methylbut-1-en-yl)]-3-(2-carboxyl-ethyl)-1-(3-indolyl-methyl)-chinazolin-2,4-dion

20

6-[E-(2-[p-(1,1-Dimethylethyl)-phenyl)]-ethenyl-3-(2-carboxylethyl)-1-(3-indolylmethyl)chinazolin-2,4-dion

6-[E-(4-Methylpent-1-en-yl)]-s-(2-carboxyl-ethyl)-1-(3-indolyl-25 methyl)-chinazolin-2,4-dion

6-[E-(2-Cyclohexyl-ethenyl)]-3-(2-carboxyl-ethyl)-1-(3-indolyl-methyl)-chinazolin-2,4-dion, Schmp. 122-126°C

30 6-[E-(Pent-1-enyl)]-3-(carboxyl-methyl)-1-(3-[N-methylindolyl)-methyl)-chinazolin-2,4-dion, Schmp. > 300°C

6-[E-(4-Methylpent-1-enyl)]-3-(carboxyl-methyl)-1-[3-(N-methyl-indolylmethyl)]-chinazolin-2,4-dion, Schmp. > 300°C

35

6-[E-(3,3-Dimethylbut-1-enyl)]-3-(carboxyl-methyl)-1-[3-(N-methylindolylmethyl)]-chinazolin-2,4-dion, Schmp. > 300°C

Beispiel 2

a) 6-Iod-3-(carboxymethyl-methyl)-1-[3-(N-methylindolyl)]chinazolin-2,4-dion

5

- 12,0 g (33,3 mmol) des analog Beispiel 1a)-c) hergestellten 6-Iod-3-(carboxymethyl-methyl)-chinazolin-2,4-dions wurden in 250 ml DMF suspendiert und 0,2 g (66,6 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben. Danach wurden 16,5 g (49,9 mmol) [3-(N-Methyl-
- indolyl)-methyl]-trimethylammoniumiodid zugegeben und 6 h
 unter Rückfluß erhitzt.
 Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde mit Wasser

und Essigester versetzt und das Produkt abgesaugt und getrocknet.

- Man erhielt 16,2 g (96,5 %) Produkt, R_F 0,6 (Essigester/n-Heptan, 2:1).
 - b) 6-(Pent-1-enyl)-3-(carboxymethyl-methyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl)]-chinazolin-2,4-dion

- 2,5 g (4,97 mmol) des gemäß a) erhaltenen Produkts wurden in 20 ml DMF vorgelegt und 1,46 g (14,9 mmol) Kaliumacetat, 1,74 g (24,8 mmol) 1-Penten, 1,6 g (4,97 mmol) Tetrabutylammoniumbromid sowie 28 mg Palladium(II)-acetat zugegeben.
- Die Mischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt.

 Das Solvens wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Essigester und 10 %iger EDTA-Lösung aufgenommen. Die organische Phase wurde nochmal mit EDTA-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt.
- Der dunkle, ölige Rückstand wurde über Kieselgel mit Essigester/n-Heptan (1:5) als Eluent chromatographiert. Man erhielt 1,23 g (55,5 %) Produkt, R_F 0,61 (Essigester/n-Heptan, 1:1).
- - 0,2 g (0,45 mmol) des gemäß b) erhaltenen Produkts wurden in Essigester gelöst. Nach Zugabe von 0,1 g Palladium-Aktiv-
- kohle (10 % Pd) wurde unter Wasserstoffatmosphäre 6 h gerührt, wobei 15 ml Wasserstoff verbraucht wurden.
 Nach Abfiltrieren des Katalysators über Kieselgel wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt.
- Man erhielt 0,2 g eines hellgelben Feststoffs, der als Rohprodukt weiterverarbeitet wurde.

14

- d) 6-Pentyl-3-(carboxyl-methyl)-1-[3-(N-methylindolyl)]chinazolin-2,4-dion
- 0,2 g (0,45 mmol) des gemäß c) erhaltenen Produkts wurden nach der Vorschrift des Beispiels 1 g mit Lithiumhydroxid hydrolysiert.

 Man erhielt 0,11 g Produkt, R_F 0,40 (Dichlormethan, 20 % Methanol).

10 Beispiel 3

- a) 6-(2-Phenylethinyl)-3-(carboxylmethyl-methyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl)]-chinazolin-2,4-dion
- 3,5 g (6,95 mmol) 6-Iod-3-(carboxymethyl-methyl)-1-[3-(N-methylindolyl)]-chinazolin-2,4-dion wurden in 50 ml Essigester gelöst und 1,42 g (13,9 mmol) Phenylacetylen, 0,49 g (0,65 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid, 0,066 g Kupfer(I)-iodid und 3,52 g (34,8 mmol) Triethylamin zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 8 h unter Rückfluß erhitzt.

Danach wurden 50 ml Essigester zugegeben. Nach Waschen mit
10 %iger EDTA-Lösung wurde getrocknet und eingeengt.

Der braune, feste Rückstand wurde mit n-Heptan/Essigester

- 25 (4:1) als Eluent über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 2,76 g (86 %) Produkt, R_F 0,19 (n-Heptan/Essigester, 2:1).
- b) 6-(2-Phenylethinyl)-3-(carboxylmethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl)]-chinazolin-2,4-dion

1,5 g (3,25 mmol) des gemäß a) erhaltenen Produkts wurden mit 0,12 g (5,0 mmol) Lithiumhydroxid analog Beispiel 1g) umgesetzt. Das in Wasser und Essigester unlösliche Produkt wurde abgesaugt und getrocknet.

Man erhielt 0,78 g (52 %) Produkt, R_F 0,72 (n-Heptan/Essigester, 1:2), Schmp. > 300°C.

Analog wurde hergestellt:

40

35

6-(Pent-1-iny1)-3-(carboxylmethy1)-1-[3-(N-methylindoly1)]-chinazolin-2,4-dion

Analog können hergestellt werden:

6-(4-Methylpent-1-inyl)-3-(carboxylmethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl)]-chinazolin-2,4-dion

5

6-(4-Methylpent-1-inyl)-3-2-carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl)]-chinazolin-2,4-dion

6-(4-Methylpent-1-inyl)-3-(3-carboxylpropyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl)]-chinazolin-2,4-dion

Beispiel 4

a) 3-(2-Methylpropoxy)-6-nitrobenzaldehyd

15

- 50 g (0,308 mmol) 3-Hydroxy-6-nitrobenzaldehyd und 49,3 g (0,36 mol) 2-Methylpropylbromid wurden in 300 ml DMF gelöst und 45,5 g (0,33 mol) Kaliumcarbonat zugegeben. Die Mischung wurde 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Solvens im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Essigester gelöst und mit 10 %iger Natriumcarbonat-Lösung und Kochsalz-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Einengen wurde der
- Rückstand über Kieselgel mit n-Heptan/Essigester (9:1) chromatographiert. Man erhielt 55,2 g (80 %) orangefarbene Kristalle, R_F 0,43 (n-Heptan/Essigester, 9:1).
 - b) 3-(2-Methylpropoxy)-6-nitrobenzoesaure
- 24.2 g (0,067 mmol) t-Butylammoniumpermanganat, gelöst in
 100 ml Pyridin, wurden unter Kühlung so zur Lösung von 22,3 g
 (0,10 mmol) des gemäß a) erhaltenen Produkts in 150 ml
 Pyridin zugetropft, daß die Temperatur nicht über 20°C stieg.
 Die Mischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, dann auf
 eine Eis-Salzsäure-Mischung gegossen und mit Na₂S₂O₃ entfärbt.
- Die wäßrige Phase wurde mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Ammoniak alkalisch gemacht und das Produkt in die wäßrige Phase extrahiert. Nach Ansäuern der Wasser-Phase wurde das Produkt wieder mit Essigester extrahiert, getrocknet und eingeengt.
- Das Produkt wurde aus Dichlormethan umkristallisiert.

 Man erhielt 12,0 g (75 %) 3-(2-Methylpropoxy)-6-nitrobenzoesäure.

- c) 3-(2-Methylpropoxy)-6-aminobenzoesäure
- 8,8 g (36,8 mmol des gemäß b) erhaltenen Produkts wurde in 50 ml Eisessig gelöst. 1,5 g Palladium-Aktivkohle (10 %) wurden 5 h unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Der Katalysator wurde über Kieselgel abgesaugt und das Solvens im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und das Produkt abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet. Man erhielt 6,87 g (89 %) Feststoff, R_F 0,3 (n-Heptan/Essig-
- 10 ester, 1:1).
 - d) 3-(2-Methylpropoxy)-isatosäureanhydrid
- 6,87 g (32,8 mmol) des gemäß c) erhaltenen Produkts wurde analog Beispiel 1a) zum Isatosäureanhydrid umgesetzt. Man erhielt 6,51 g (84 %) Rohprodukt, das ohne Aufreinigung weiterverarbeitet wurde.
- e) 2-Amino-5-(2-Methylpropoxy)-benzoesäure-(2-carboxymethyl-20 ethyl)-amid
 - 6.51 g (27.7 mmol) des gemäß d) erhaltenen Produkts wurden analog Beispiel 1b) mit β -Alaninmethylester-hydrochlorid umgesetzt.
- Das Rohprodukt wurde mit n-Heptan/Essigester (2:1) über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 5,21 g (64 %) Produkt, R_F 0,2 (n-Heptan/Essigester, 1:1).
- 30 f) 6-(2-Methylpropoxy)-3-(-2-carboxymethyl-ethyl)-chinazolin-2,4-dion
 - 5,21 g (17,7 mmol) des gemäß e) erhaltenen Produkts wurden analog Beispiel 1c) umgesetzt.
- Das Rohprodukt wurde mit n-Heptan/Essigester (2:1) über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 3,28 g (58 %) Produkt, R_F 0,28 (n-Heptan/Essigester, 1:1).

17

g) 6-(2-Methylpropoxy)-3-(2-carboxymethyl-ethyl)-1-(3-indolylmethyl)-chinazolin-2,4-dion

- 0,35 g (8,76 mmol) 60 %iges Natriumhydrid wurden in 40 ml THF suspendiert und 2,34 g (7,3 mmol) des gemäß f) erhaltenen Produkts in 30 ml DMF gelöst zugetropft.

 Nach 30 min wurden 2,77 g (8,76 mmol) frisch hergestelltes 3-(Indolylmethyl)-trimethylammoniumiodid, in 40 ml DMF gelöst, zugetropft und 18 h bei Raumtemperatur gerührt.
- Nach Abziehen des Solvens im Vakuum wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit 5 %iger Zitronensäure-Lösung und Wasser gewaschen.

Nach Trocknen und Einengen wurde das Rohprodukt mit n-Heptan/ Essigester (2:1) über Kieselgel chromatographiert.

- Man erhielt 1,29 g (39 %) Produkt, R_F 0,52 (n-Heptan/Essigester, 1:1).
 - h) 6-(2-Methylpropoxy)-3-(2-carboxyl-ethyl)-1-(3-indolylmethyl)-chinazolin-2,4-dion

20

- 1,23 g (2,7 mmol) des gemäß g) erhaltenen Produkts wurden nach der Vorschrift des Beispiels 1f) mit Lithiumhydroxid hydrolysiert. Das Rohprodukt wurde mit Acetonitril/Wasser über HPLC gereinigt.
- 25 Man erhielt 0,56 g (48 %) Produkt, Schmp. 199-201°C).

Analog wurden hergestellt:

- 6-(2-Methylpropoxy)-3-[3-(indolyl)ethyl)]-1-(carboxyl-methyl)-30 chinazolin-2,4-dion
 - 6-(2-Methylpropoxy)-3-[3-(indolyl)ethyl]-1-(2-carboxyl-ethyl)-chinazolin-2,4-dion
- 35 6-(2-Methylpropoxy)-3-[3-(indolyl)ethyl]-1-(3-carboxyl-propyl)-chinazolin-2,4-dion
 - 6-(3-Methylbutoxy)-3-(2-carboxyl-ethyl)-1-(3-indolyl-methyl)-chinazolin-2,4-dion

40

Aus den entsprechenden 4- bzw. 6-Iod-isatosäureanhydriden lassen sich analog Beispiel 1-3 herstellen:

5-(Pent-1-enyl)-3-(2-carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl-45 methyl)]-chinazolin-2,4-dion WO 95/15963

```
5-(Pentyl)-3-(2-carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl-methyl)]-
    chinazolin-2,4-dion
    5-(4-Methyl-pent-1-enyl)-3-(carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-
  5 indolyl-methyl)]-chinazolin-2,4-dion
    5-(4-Methyl-pentyl)-3-(carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl-
    methyl)]-chinazolin-2,4-dion
10 5-(3-Methyl-but-1-enyl)-3-(carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-
    indolyl-methyl)]-chinazolin-2,4-dion
   5-(3-Methyl-butyl)-3-(carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl-me-
   thyl)]-chinazolin-2,4-dion
15
   7-(Pent-1-enyl)-3-[2-carboxyl-ethyl-1-(3-(N-methyl-indolyl-
   methyl)]-chinazolin-2,4-dion
   7-(Pentyl)-3-(2-carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl-methyl)]-
20 chinazolin-2,4-dion
   7-(4-Methylpent-1-enyl)-3-(carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-
   indoly1-methyl)]-chinazolin-2,4-dion
25 7-(3-Methyl-but-1-enyl)-3-(carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-
   indolyl-methyl)]-chinazolin-2,4-dion
   7-(3-Methyl-butyl)-3-(carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl-
   methyl)]-chinazolin-2,4-dion
30
   Beispiel 5
       3-Iod-6-(bromacetyl-amino)-benzoesäure-(2-carboxy-methyl-
       ethyl)-amid
35
       21,0 g (60,5 mmol) des nach Beispiel 1b) hergestellten
       3-Iod-6-amino-benzoesäure-(2-carboxy-methyl-ethyl)amids
       wurden in 270 ml Dichlormethan gelöst und 12,5 ml (90,7 mmol)
       Triethylamin zugesetzt. Bei -30°C wurden 7,8 ml (90,7 mmol)
       Bromessigsäurebromid in 80 ml Dichlormethan zugetropft. Die
40
       Mischung wurde noch 2 h beim Raumtemperatur gerührt, dann mit
       10 %iger Zitronensäure-Lösung und Natriumhydrogencarbonat-
       Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde
       aus Dichlormethan umkristallisiert, man erhielt 26,1 g (92 %)
45
       hellgelbe Kristalle.
```

b) 7-Iod-4-(carboxymethyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

7,5 g (16 mmol) des gemäß a) erhaltenen Produkts wurden in 100 ml Methanol suspendiert und langsam zur Lösung von

- 32 mmol Natriummethanolat in 400 ml Methanol zugetropft. Die Mischung wurde 20 h gerührt, danach auf Phosphatpuffer (pH 7) gegossen, das Methanol im Vakuum abgezogen und die wäßrige Phase mit Essigester extrahiert, getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde mit Dichlormethan (+ 3 % Methanol) über
- Kieselgel chromatographiert.
 Man erhielt 2,6 g (41 %) Produkt, R_F 0,49 (Dichlormethan, 7 % Methanol).
- c) 7-Iod-1-[3-(N-methyl-indolyl)-methyl]-4-(2-carboxymethylthyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

2,6 g (6,6 mmol) des gemäß b) erhaltenen Produkts wurden in 100 ml DMF gelöst, 1,82 g (1,32 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und danach 3,27 g (9,9 mmol) 3-(N-Methyl-indolyl)-methyl-indolyl

- trimethylammoniumiodid zugesetzt.

 Die Reaktionsmischung wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt, danach das DMF im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die wäßrige Phase wurde mit Essigester extrahiert, getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde mit
- Essigester/n-Heptan (1:1) als Eluent über Kieselgel chromatographiert.

 Man erhielt 2,1 g (59 %) Produkt, R_F 0,57 (Dichlormethan, 7 % Methanol).
- 30 d) 7-(Pent-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(carboxymethyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

2.1 g (3.9 mmol) des gemäß c) erhaltenen Produkts und 1.63 g (11.7 mmol) Kaliumcarbonat wurden in 40 ml DMF vorgelegt und 1.37 g (19.5 mmol) 1-Penten, 1.26 g (3.9 mmol) Tetrabutylammoniumbromid und 20 g Palladium-II-acetat zugegeben. Die

ammoniumbromid und 20 g Palladium-II-acetat zugegeben. Di Mischung wurde 2 h bei 50°C und 16 h bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wurde das Solvens im Vakuum abgezogen und der Rück-40 stand mit Dichlormethan (+ 2 % Methanol) über Kieselgel chromatographiert.

Man erhielt 1,55 g (3,3 mmol = 84 %) Produkt, R_F 0,65 (Dichlormethan, 7 % Methanol).

20

- e) 7-(Pent-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(carboxyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion
- 0,55 g (1,16 mmol) des gemäß d) erhaltenen Produkts wurden nach der Vorschrift des Beispiels 1g) hydrolysiert. Das Rohprodukt wurde über HPLC (reversed-phase-Material, Acetonitril/Wasser) aufgereinigt.

 Man erhielt 0,22 g (0,48 mmol = 41,4 %) Produkt.
- 10 Analog können hergestellt werden:

```
7-(4-Methylpent-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion
```

- 15 7-(3-Methylbut-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion
 - 7-(4-Methylpent-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-methyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

20

- 6-(3-Methylbut-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion
- 8-(3-Methylbut-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-25 (2-Carboxyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

Beispiel 6

- a) 7-(Penty1)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxy30 methyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion
 - 1,0 g (2,1 mmol) der Substanz des Beispiels 5d) wurden analog Beispiel 2b) hydriert. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Essigester/n-Heptan (1:4) erhielt man 0,63 g (63 %)
- Produkt, R_F 0,53 (Essigester/n-Heptan, 1:1).
 - b) 7-(Pentyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion
- 0,5 g (1,05 mmol) des gemäß c) erhaltenen Produkts wurden analog Beispiel 1g) hydrolysiert. Das Rohprodukt wurde über HPLC (reversed-phase-Material/Acetonitril/Wasser) aufgereinigt.

 Man erhielt 0,20 g (0,43 mmol = 41 %) Produkt.

Analog können hergestellt werden:

7-(3-Methylbuty1)-1-[3-(N-methylindoly1)-methyl]-4-(2-carboxy1-ethyl-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

5

7-(3-Methylbuty1)-1-[3-(N-methylindoly1)-methyl]-4-(3-carboxyl-propyl-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

6-(3-Methylbutyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-10 ethyl-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

8-(3-Methylbutyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-ethyl-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

15

20

25

30

35

Patentansprüche

Bicyclen-Derivate der Formel I

5

10

worin

15

45

2 der Reste A, B, D, E CH-Gruppen und die 2 anderen Reste CH-Gruppen oder Stickstoffatome bedeuten,

- 21 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine C₁₋₆-Alkyl20 gruppe, eine gegebenenfalls am aromatischen Rest durch
 C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen, CF₃, NO₂ oder CN
 substituierte Phenyl-, Phenyl-C₁₋₄-alkylen-, Naphthyl-,
 Naphthyl-C₁₋₆-alkylen-Gruppe, eine C₂₋₆-Alkenyl- oder
 C₂₋₆-Alkinylgruppe, eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe oder eine
 der Gruppen-NHR⁴, -NR⁴₂, -OR⁴, -SO₂NHR⁴, -SO₂NR⁴₂, -COR⁴
 oder -CO₂R⁴ (mit R⁴ in der Bedeutung von C₁₋₄-Alkyl,
 Phenyl, Phenyl-C₁₋₄-alkylen, Naphthyl oder
 Naphthyl-C₁₋₄-alkylen) ist,
- 30 Z^2 eine der für Z^1 angegebenen Bedeutungen besitzt, jedoch kein Wasserstoffatom ist, oder
 - ${\tt Z}^1$ und ${\tt Z}^2$ zusammen mit B und D auch einen der Reste

$$z^3$$
 $\downarrow D$ $\downarrow D$

40
$$\mathbb{Z}^3$$
 oder \mathbb{Z}^3 \mathbb{Z}^3

(worin Z^3 eine der für Z^1 angegebenen Bedeutungen besitzt und M eine CH_2 - oder NH-Gruppe ist) bedeuten,

eine direkte Bindung oder die Gruppe CH-K darstellt (mit K in der Bedeutung von Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, einer gegebenenfalls im Arylteil durch C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Halogen, CF_3 , NO_2 oder CN substituierten Phenyl-, Benzyl-, Naphthyl- oder Naphthylmethylen-Gruppe),

K eine Alkylen- oder Alkenylgruppe mit jeweils bis zu 6 C-Atomen oder die Gruppe

ist,

L eine Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylengruppe mit jeweils bis zu 6 C-Atomen oder eine der Gruppen

20

30

(mit R^3 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer C_{1-4} -Alkyl-, Benzyl- oder Naphthylmethylengruppe),

(mit Q in der Bedeutung von $C_1\text{-}C_6\text{-}Alkyl$, Aryl oder $CH_2\text{-}R^7$, worin R^7 Phenyl oder Heteroarylrest bedeutet) oder

35 R^1 eine $-CO_2R^4$ -Gruppe (mit R^4 in der Bedeutung von Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder Benzyl), $-CONR^4_2$, $-OR^4$, $-SO_3R^4$, $-PO_3R^4_2$ oder einen Tetrazolrest und

R2 die Gruppe

(mit R^5 und R^6 in der Bedeutung von Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, -OR 4 oder -SR 4) oder einen Heteroarylrest darstellen, sowie gegebenenfalls deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Bekämpfung
 von Krankheiten.

Bicyclen-Derivate, ihre Herstellung und Verwendung

Zusammenfassung

5

Es werden Bicyclen-Derivate der Formel I

10

$$\begin{array}{c|c}
Z^1 & O & L - R^1 \\
B & A & N & G \\
D & E & N & G \\
D & K & O & I, \\
R^2 & & & & I,
\end{array}$$

15

worin A, B, D, E, G, K, L, R^1 , R^2 , Z^1 und Z^2 die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich zur 20 Bekämpfung von Krankheiten.

25

30

35

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten and Application No PCT/EP 94/03980

A. CI.ASI IPC 6	SIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D403/06 C07D403/04 C07D23	9/96 CO7D243/14	A61K31/505
According	to International Patent (Jassification (IPC) or to both national class	wife-stion and IDC	
	S SEARCHED	MINICADON AND IT C	
	documentation searched (classification system followed by classific	ation symbols)	
IPC 6	C07D		
Documenta	tuon searched other than minimum documentation to the extent that	t such documents are included in the	fields searched
Electronic o	data base consulted during the international search (name of data b	ase and, where practical, search terms	used)
C DOCUM	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the	minuant nactages	Relevant to claim No.
	Cidatil of accument, with managering where appropriate, or are	ICCVALL PASSAGOS	
Ą	EP,A,O 456 835 (KYORIN) 21 Novem see page 13 - page 24; claims	ber 1991	1,2
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 84, no. 1976, Columbus, Ohio, US; abstract no. 44132h,	28,	1,2
A	page 505 ; see abstract & JP,A,7 595 287 (HISAMITSU) 29	Julv 1975	1,2
- 1			
[Furt	her documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are	listed in annex.
* Special cat	regories of cited documents :	"T" later document published after the	he international filing date
	ent defining the general state of the art which is not cred to be of particular relevance	or priority date and not in confi cited to understand the principle	
"E" carlier o	document but published on or after the international	invention "X" document of particular relevance	e; the claimed invention
filing d	ent which may throw doubts on priority claim(s) or	cannot be considered novel or of involve an inventive step when	
citation	is cited to establish the publication date of another n or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance cannot be considered to involve	an inventive step when the
other n		document is combined with one ments, such combination being	
'P' docume later th	ent published prior to the international filing date but an the priority date claimed	in the art. "&" document member of the same	patent family
Date of the	actual completion of the international search	Date of mailing of the internation	mal search report
20	February 1995	2 4. 02 95	
Name and m	nailing address of the ISA	Authorized officer	
	Furopean Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+ 31-70) 340-2040, Tv. 31 651 eng pl		
	Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016	Francois, J	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

anformation on patent family members

Inte. Juli Application No PCT/EP 94/03980

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0456835	21-11-91	AU-B- 640194 1 AU-A- 6890591 1 WO-A- 9109024 2	07-08-91 19-08-93 18-07-91 27-06-91 10-08-93	
JP-A-7595287		NONE		

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter .ualer Aktenzeichen
PCT/EP 94/03980

A. KI.ASS IPK 6	SIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES C07D403/06 C07D403/04 C07D239,	/96 CO7D243/14 /	A61K31/505
Nach der i	nternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen K	Llassifikation und der IPK	
B. RECHI	ERCHIERTE GEBIETE		
Recherchic IPK 6	rter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymb C07D	oole)	
Recherchie	rte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, s	oweit diese unter die recherchierten (Gebiete fallen
Während de	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (N	Name der Datenbank und evtl. verwi	endete Suchbegriffe)
C. ALS W	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angat	be der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,O 456 835 (KYORIN) 21. Novem siehe Seite 13 - Seite 24; Ansprü		1,2
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 84, no. 1976, Columbus, Ohio, US; abstract no. 44132h, Seite 505; siehe Zusammenfassung	28,	1,2
Α	& JP,A,7 595 287 (HISAMITSU) 29.	Juli 1975	1,2
	tere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu chmen	X Siehe Anhang Patentfamilie	:
Besondere 'A' Veröffe aber n 'E' älteres Anmel 'L' Veröffe schein andere soll od ausgef 'O' Veröffe eine B 'P' Veröffe dem b Datum des	Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: entlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, icht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen idedatum veröffentlicht worden ist entlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- en zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer m im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden ier die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie entlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, enntzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	oder dem Prioritätsdatim veröft Anmeldung nicht kollidiert, som Erfindung zugrundeliegenden Pr Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer kann allein aufgrund dieser Veri erfinderischer Tätigkeit beruhene "Y" Veröffentlichung von besonderer kann nicht als auf erfinderischer werden, wenn die Veröffentlichu	dern nur zum Verständnis des der rinzips oder der ihr zugrundeliegenden r Bedeutung, die beanspruchte Erfindung öffentlichung nicht als neu oder auf d betrachtet werden r Bedeutung; die beanspruchte Erfindung r Tätigkeit beruhend betrachtet ung mit einer oder mehreren anderen jone in Verbindung gebracht wird und hmann naheliegend ist lerselben Patentfamilie ist
	Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Huropäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NI 2280 HV Rijswijk	Bevollmächtigter Bediensteter	
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,	Francois, J	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte: nales Aktenzeichen
PCT/EP 94/03980

Im Recherchenbericht ungeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-0456835	21-11-91	JP-A- AU-B- AU-A- WO-A- US-A-	3181469 640194 6890591 9109024 5234928	07-08-91 19-08-93 18-07-91 27-06-91 10-08-93
JP-A-7595287		KEINE		

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)